

Polisitemia Vera Tedavi yaklaşımı Kime, Ne Zaman, Nerede, Nasıl?

Uzm. Dr. Demet Çekdemir
Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi

22.09.2018

Tarihçe: PV

Polycythemia vera



1892: Case of Cyanosis + Erythrocytosis

Congenital heart disease, or
"vital alteration of the hematopoietic organs"

Louis Henri Vaquez (1860-1936)

Vaquez, L.H.; C.R. Soc. Biol. (Paris), 44: 384-388, 1892



1903: 4 cases of Cyanosis + Polycythemia
+ Splenomegaly

"Vaquez disease"

William Osler (1849-1919)

Osler, W.; Am. J. Med. Science, 126: 187-201, 1903

Tarihçe: MPH

William Dameshek (1849-1919)



1951: "Myeloproliferative Disorders"

- chronic granulocytic leukemia
- polycythemia vera
- idiopathic myeloid metaplasia
- thrombocythemia
- megakaryocytic leukemia
- erythroleukemia

} are closely
interrelated

"Myeloproliferative disorders" are all somewhat variable manifestations of proliferative activity of bone marrow cells, perhaps due to a hitherto undiscovered stimulus

"Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes"
William Dameshek, Blood (1951) 6:372

PV

0.4-2.8/100bin

65 yaş

14 yıl

ET

0.38-1.7/100bin

68 yaş

20 yıl

PrePMF ve PMF

0.1- 1.0/100bin

70 yaş

6 yıl

**JAK2
2005**

MPL

**CARL
2013**

RUMI AND CAZZOLA BLOOD, 9 FEBRUARY 2017 VOLUME 129, NUMBER 6

MOULARD O,. EUR J HAEMATOL. 2014;92(4):289-297.

SROUR SA, BR J HAEMATOL.2016;174(3):382-396.

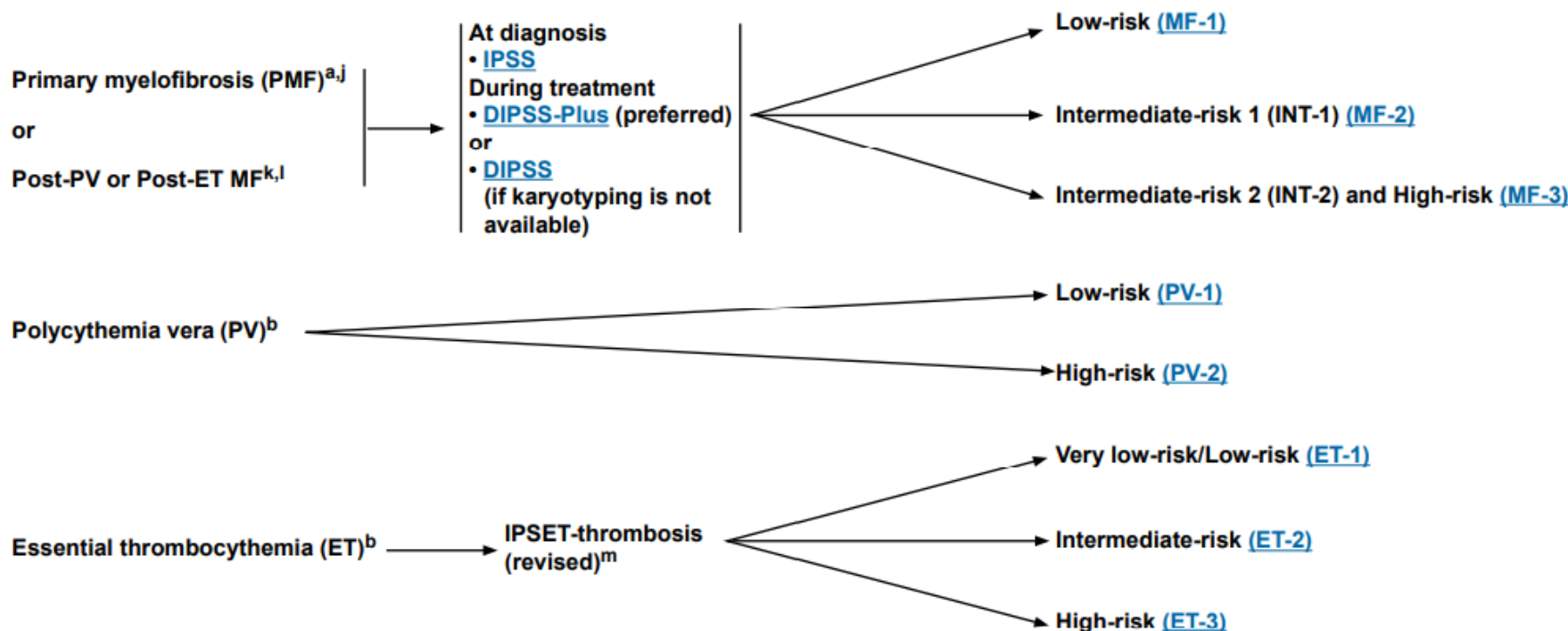
TEFFERI A,. BLOOD. 2014;124: 2507–2513.



NCCN Guidelines Version 1.2019

Myeloproliferative Neoplasms

DIAGNOSIS^{h,i}



^aSee 2017 WHO Diagnostic Criteria for Primary Myelofibrosis. [See \(MPN-A\)](#).

^bSee 2017 WHO Diagnostic Criteria for PV and ET. [See \(MPN-B\)](#).

^hThe diagnosis of MPN is based on the 2016 WHO Criteria and requires a combination of clinical, laboratory, cytogenetic, and molecular testings.

ⁱReferral to specialized centers with expertise in the management of MPN is strongly recommended for all patients diagnosed with MF, PV, or ET.

^jOther prognostic models incorporating relevant clinical, cytogenetic, and mutation data (eg, Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System [MIPSS]) have been developed to

further refine the risk stratification of patients with PMF. [See MF-A \(3 of 4\)](#).

^kDiagnostic criteria for post-ET or post-PV MF. [See \(MPN-E\)](#).

^lIPSS, DIPSS, and DIPSS-Plus have been studied and validated only in patients with PMF, but clinically have been used for the risk stratification of patients with post-PV or post-ET MF. Novel prognostic models have been developed for the risk stratification of post-PV and post-ET MF. [See MF-A \(4 of 4\)](#).

^mThe revised International Prognostic Score of Thrombosis for ET (IPSET-thrombosis) is preferred for the risk stratification of ET (Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Am J Hematol 2016;91:390-394. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Blood Cancer J 2015;5:e369).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



2017 WHO DIAGNOSTIC CRITERIA FOR POLYCYTHEMIA VERA AND ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA¹

Polycythemia Vera (PV)

[Diagnosis requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion²]

- Major criteria

- ▶ Hemoglobin >16.5 g/dL in men, >16.0 g/dL in women

OR

- Hematocrit >49% in men, >48% in women

OR

- Increased red cell mass (RCM)³

- ▶ Bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)
 - ▶ Presence of *JAK2* V617F or *JAK2* exon 12 mutation

- Minor criteria

- ▶ Subnormal serum EPO level

Essential Thrombocythemia (ET)

[Diagnosis requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion]

- Major criteria

- ▶ Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$

- ▶ Bone marrow biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers

- ▶ Not meeting WHO criteria for CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms

- ▶ Presence of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* mutation

- Minor criterion

- ▶ Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis

¹Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). International Agency for Research on Cancer; Lyon, France; 2017.

²Criterion number 2 (BM biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis; hemoglobin levels >18.5 g/dL in men (hematocrit, 55.5%) or >16.5 g/dL in women (hematocrit, 49.5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV MF).

³More than 25% above mean normal predicted value.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PV Klinik

Physical Findings	Frequency (%)
Splenomegaly	70
Skin plethora	67
Conjunctival plethora	59
Engorged vessels in the optic fluid	46
Hepatomegaly	40
Systolic blood pressure > 140 mm Hg	72
Diastolic blood pressure > 90 mm Hg	32
Symptoms	
Headache	48
Weakness	47
Pruritus	43
Dizziness	43
Diaphoresis	33
Visual disturbances	31
Weight loss	29
Paresthesias	29
Dyspnea	26
Joint symptoms	26
Epigastric discomfort	24

Data from Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. Semin Haematol 1975;12:339–351.

PV risk tanımlamaları

ELN önerisi (tromboz)

- Yaş ≥ 60
- Tromboz

Düşük risk: risk faktörü yok
Yüksek risk: en az 1 risk faktörü

IPSS-(sağkalım)

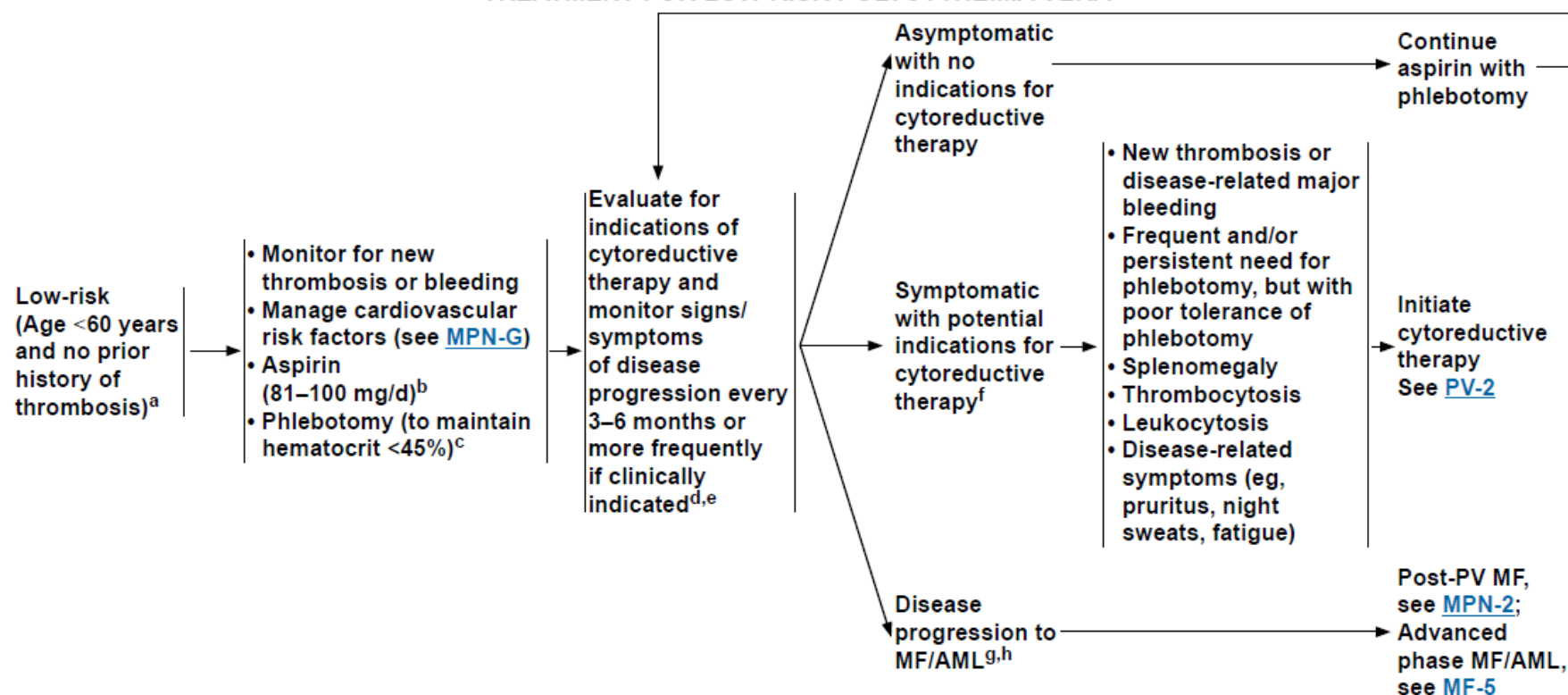
- Yaş ≥ 67 (5 puan)
- Yaş 57-66 (2 puan)
- WBC $> 15 \times 10^9/L$ (1 puan)
- Tromboz (1 puan)

Düşük risk: 0 puan (28 yıl)
Orta risk: 1-2 puan (19 yıl)
Yüksek risk: ≥ 3 puan (11 yıl)

Polisitemi Vera

Tedavi Seçenekleri

TREATMENT FOR LOW-RISK POLYCYTHEMIA VERA



^aCytoreductive therapy is not recommended as initial treatment.

^bLandolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-124.

^cHematocrit <45% is based on the data from the CYTO-PV Study (Marchioli R et al. *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33). There may be situations in which a lower hematocrit cutoff may be appropriate and it should be individualized (eg, 42% for female patients and/or progressive symptoms).

^dSee [Assessment of Symptom Burden \(MPN-C 2 of 2\)](#).

^eBone marrow aspirate and biopsy should be performed to rule out disease progression to myelofibrosis prior to the initiation of cytoreductive therapy.

^fBarbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-1069.

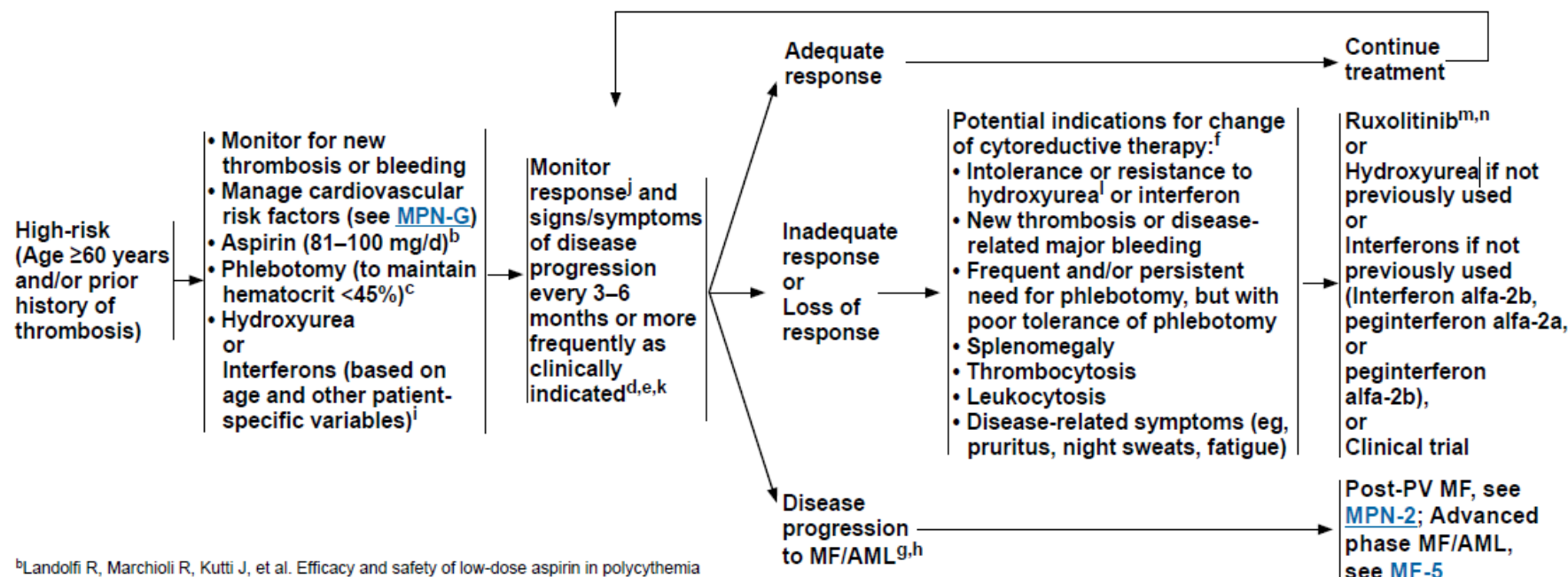
^gDiagnostic criteria for post-ET or post-PV MF. See [\(MPN-E\)](#).

^hThe WHO classification defines acute leukemia as ≥20% blasts in the marrow or blood. A diagnosis of AML may be made with less than 20% in patients with recurrent cytogenetic abnormalities [eg, t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16)].

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

TREATMENT FOR HIGH-RISK POLYCYTHEMIA VERA



^bLandolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-124.

^cHematocrit <45% is based on the data from the CYTO-PV Study (Marchioli R et al. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33). There may be situations in which a lower hematocrit cutoff may be appropriate and it should be individualized (eg, 42% for female patients and/or progressive symptoms).

^dSee [Assessment of Symptom Burden \(MPN-C 2 of 2\)](#).

^eBone marrow aspirate and biopsy should be performed to rule out disease progression to myelofibrosis prior to the initiation of cytoreductive therapy.

^fBarbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018;32:1057-1069.

^gDiagnostic criteria for post-ET or post-PV MF. See [\(MPN-E\)](#).

^hThe WHO classification defines acute leukemia as ≥20% blasts in the marrow or blood. A diagnosis of AML may be made with less than 20% in patients with recurrent cytogenetic abnormalities [eg, t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16)], t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv(16)].

ⁱInterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, or peginterferon alfa-2b could be considered for younger patients or in pregnant patients in need of cytoreductive therapy or in those in need of cytoreductive therapy that defer hydroxyurea.

^jSee [2013 IWG-MRT and ELN Response Criteria for PV \(PV-A\)](#). These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG-MRT Response Criteria. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

^kWhile normalization of blood counts after initiation of treatment is usually done in clinical practice, it is not associated with long-term clinical benefit and there are no evidence-based data to recommend a target WBC or platelet count for patients receiving cytoreductive therapy. In selected patients with a severe thrombotic event, normalization of blood counts might be an essential goal of treatment.

^lDefinition of intolerance/resistance to hydroxyurea [\(MPN-H\)](#).

^mSee Special Considerations for the Use of Ruxolitinib [\(MPN-F\)](#).

ⁿRuxolitinib is FDA approved for the treatment of patients with PV who have had an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Tedavi Önerileri Hastadaki Tromboz Riskine Dayanmaktadır

- Tedavi önerileri ayrıca risk sınıflandırmasına göre düzenlenebilir
- ELN kılavuzlarına göre önerilen mevcut tedaviler şunlardır:¹

Düşük Risk

< 60 yaş ve tromboz öyküsü yok

Düşük doz aspirin

Flebotomi

ELN kılavuzlarına göre;

- splenomegali,
- progresif lökositoz veya trombositoz,
- kontrol edilemeyen semptomlar veya
- flebotomi intoleransı veya
- flebotomi ihtiyacının fazla olduğu

düşük riskli hastalara sitoredüktif tedavi uygulanabilir¹

Yüksek Risk

> 60 yaş veya tromboz öyküsü

Düşük doz aspirin

Flebotomi

HU

İnterferon alfa

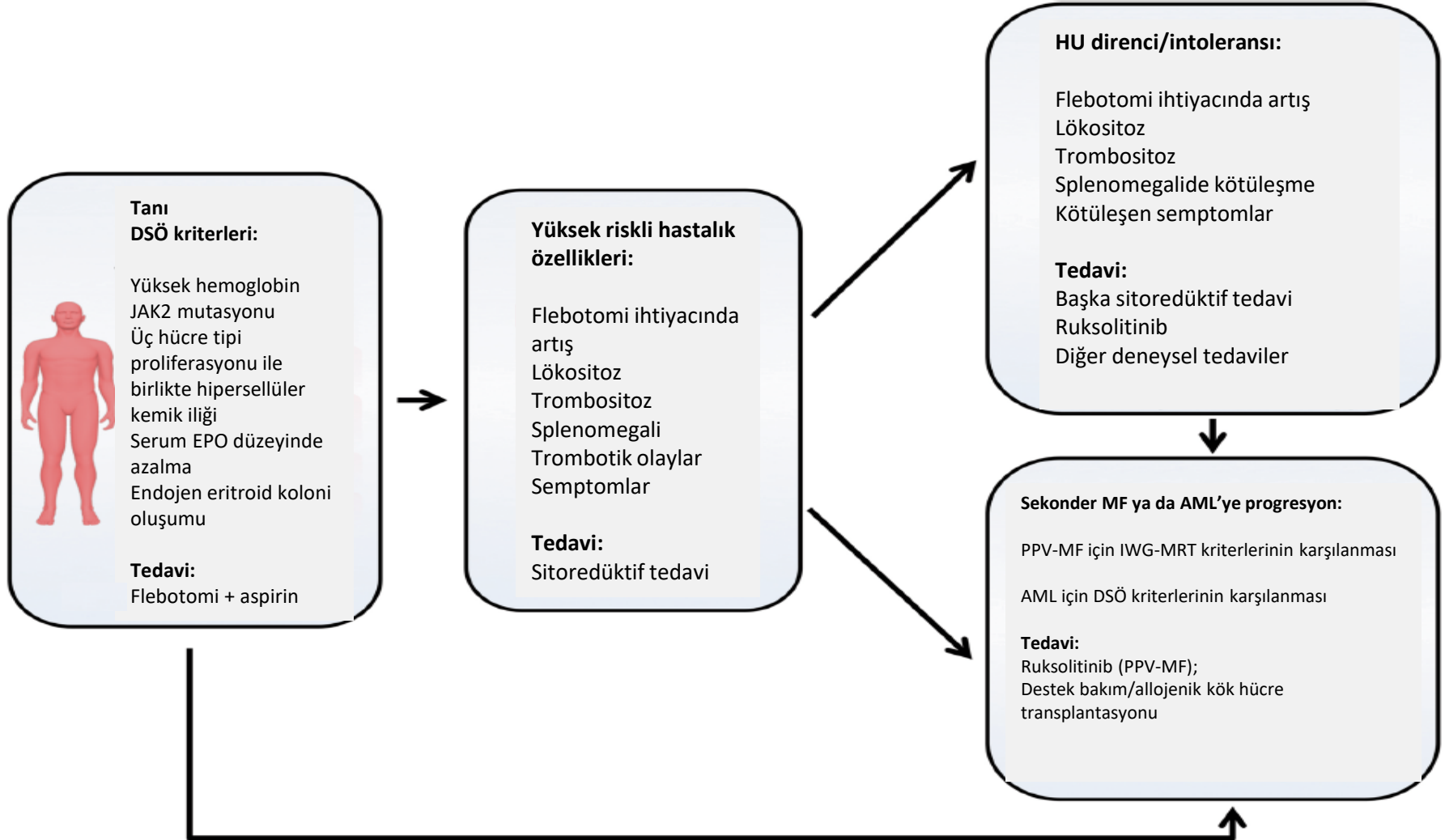
Busulfan

Pipobroman

Radyofosfor

Sitoredüktif ajanlar

Progresyon & Tedavi Seçenekleri

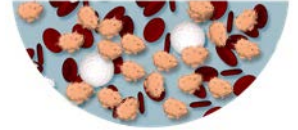


Polisitemi vera progresyonu. AML: Akut miyeloid lösemi. HU: hidroksiüre; IWG-MRT: Uluslararası Çalışma Grubu-Miyeloproliferatif Neoplazma Araştırma ve Tedavisi, JAK2: Janus kinaz 2, MF: Myelofibrozis; PPV-MF: postpolisitemi vera myelofibrozis, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Antiplatelet Tedaviler Trombotik Komplikasyon Riskini Azaltmaktadır

Aspirin ve Anagrelid

Trombositoz



Aşırı trombosit
üretimi

Aspirin

- Düşük riskli PV görülen hastalar için tercih edilen antiplatelet tedavi¹
- Arter duvarlarında trombosit oluşum oranını azaltır²
- AE'ler arasında kanama ve mide intoleransı yer almaktadır³

Anagrelid

- Diğer kan hücrelerini etkilemeksizin kemik iliğinde trombosit oluşum oranını azaltır²
- Esansiyel trombositeminin ikinci basamak tedavisinde kullanılmak üzere Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır⁴
- PV tedavisi için onaylanmamıştır⁴
- AE'ler arasında baş ağrısı, bulantı, diyare, baş dönmesi, sıvı tutulumu ve kalp ve kan basıncı problemleri yer almaktadır^{2,4}

AEs, advers olaylar.

Referanslar:

1. Passamonti F. *Blood*. 2012;120(2):275-284.
2. Leukemia & Lymphoma Society. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS13_PolycythemiaVera_FactSheet_final5.1.15.pdf. Accessed September 16, 2015.
3. Barbui T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
4. Xagrid [package insert]. Chichester, UK: Shire Pharmaceutical Contracts Ltd; 2015.

Aspirin

ECLAP: European Collaboration on Low-Dose Aspirin in PV

- Düşük doz (100 mg/gün) aspirin tedavisinin PV'deki etkililik ve güvenliliği çift kör, plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.
- n=532; takip süresi: 3 yıl
- Primer sonlanım noktası: KV ölüm, ölümcül olmayan Mİ, ölümcül olmayan inme ve majör tromboemboliyi kapsayan birleşik sonlanım noktası
- Sonuç: anlamlı azalma (görece risk: 0.4; [95% CI: 0.18–0.91], p=0.0277).
- Majör kanama aspirin ile anlamlı olarak artmamış (görece risk: 1.6; 95% CI: 0.27–9.71).
- Bu çalışma görece olarak düşük risk hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiştir. Sadece hekimlerin aspirin kullanımının fayda/risk oranının belirsiz olduğu kanısına vardıkları hastalar dahil edilmiştir.
- Çoğu yüksek risk hastalar randomizasyonda çalışma dışı bırakılmışlardır.
- Daha önce trombotik olay geçiren hastaların yıllık trombotik riski yaklaşık %8 ve kanama riski düşük-orta seviyede olmuştur.
- Daha yüksek riskli hastalarda klopidoğrel ile kombinasyonu trombotik komplikasyonları azaltabilir. Ancak bu kombinasyon ciddi kanama riskini artırabileceğinden çok dikkatli olunmalıdır.

Anagrelid

- Güçlü trombosit azaltma aktivitesine sahip
- Lösemijenik potansiyeli yok
- Tromboz için yüksek riskli genç ET hastalarında trombosit sayılarını azaltmak için HU yerine bir seçenek olabilir.
- Başlıca yan etkileri: çarpıntı, konjestif kalp yetmezliği, baş ağrısı ve depresyon
- Avrupa endikasyonu: ELN kriterlerine göre HU'ye dirençli veya intolerabilitesi olan ET hastaları
- ABD endikasyonu: MPN ile ilişkili tromositozun kontrolü için ilk basamak

Flebotomi HCT Düzeyinin Kontrol Edilmesine Yardımcı Olur

- Flebotomi, hastanın damarından kan alınan girişimsel bir tedavidir¹
- PV'li hastalarda flebotomi, **eritrosit** sayısını azaltarak HCT düzeyini kontrol altında tutmak üzere kullanılmaktadır^{2,3}
 - Amaç, HCT düzeylerini %45'in altına düşürmektir
- Uzun bir süre boyunca flebotomi uygulanan hastalarda demir eksikliği gelişebilir⁴



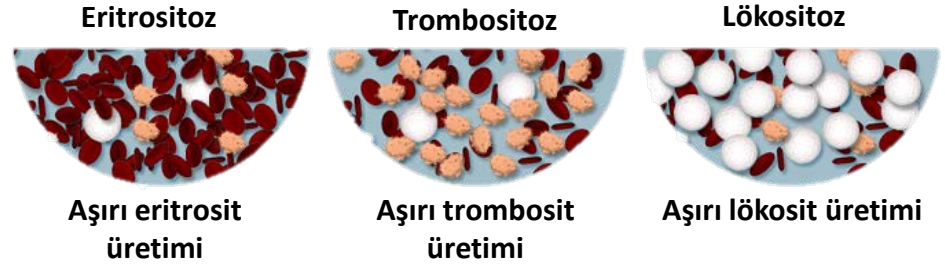
Referanslar:

1. Oxford University Press. http://www.oxforddictionaries.com/us/definition/american_english/phlebotomy. Accessed September 16, 2015.
2. Passamonti F. *Blood*. 2012;120(2):275-284.
3. Marchioli R, et al. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33.
4. Leukemia & Lymphoma Society. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS13_PolycythemiaVera_FactSheet_final5.1.15.pdf. Accessed September 16, 2015.

Flebotomi

- Klinik pratikte flebotomiye her gün veya gün aşırı 250-500 cm³ kan alınmasıyla başlanır.
- HCT %40-45 aralığına gelene kadar devam edilir.
- Yaşlılarda veya KVH olanlarda daha düşük kan miktarı (200-300 cm³) haftada 2 kere alınır.
- HCT normalize olduktan sonra düzenli aralıklarla (4-8 haftada 1) kan sayımı yapılır.
- Buna göre ileriki flebotomilerin sıklığı belirlenir.
- HCT < %45'i korumak için yeterince kan alınmalıdır.
- Fe destek tedavisi önerilmemektedir.

HU, Çeşitli Hematolojik Aşırı Üretim Alanlarını Hedef Alan Bir Sitoredüktif Tedavidir



- HU, yüksek riskli PV hastalarının tedavisinde kullanılan oral bir ajandır¹
 - HU, en yaygın kullanılan sitoredüktif tedavidir²
 - İngiltere ve Almanya’da HU’nun PV, ET ve kronik miyeloid lösemi (CML) tedavisinde kullanımı onaylanmıştır³
- HU, uzun süreli tedaviyle ilişkili olarak lösemik transformasyon riskinde artış olasılığı nedeniyle genellikle <40 yaşındaki hastalarda kullanılmaz^{4,5}
 - ilişkili AE’ler kemik iliği süpresyonu, bulantı, kusma, diyare ve deride ülserleşmedir³
- Bazı hastalarda HU’ye direnç veya intolerans gelişebilir ve bu hastaların tedavilerinin değiştirilmesi gerekir²

Referanslar:

1. Passamonti F. *Blood*. 2012;120(2):275-284.
2. Alvarez-Larrán A, et al. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
3. Hydrea [Summary of Product Characteristics]. Bristol-Myers Squibb.
4. Nielsen I, Hasselbalch HC. *Am J Hematol*. 2003;74:26-31.
5. Barbui T, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.

HU Direnci ve İntoleransına İlişkin Kılavuzlar

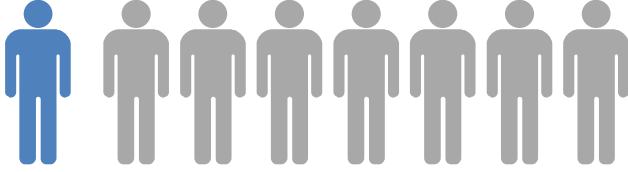
ELN ve IWG-MRT tarafından yayınlanan kılavuzlarda HU direnci veya intoleransı aşağıdaki 5 kriterlerden herhangi biri olarak tanımlanmaktadır

3 ay boyunca ≥ 2 g/d HU uygulamasının ardından HCT'yi $< \%45$ düzeyinde tutmak için flebotomiye ihtiyaç duyulması	HU Direnci
veya	
3 ay boyunca ≥ 2 g/d HU uygulamasının ardından kontrol altına alınamayan miyeloproliferasyon (yani $> 400 \times 10^9/L$ trombosit sayısı ve $> 10 \times 10^9/L$ lökosit sayısı)	
veya	
3 ay boyunca ≥ 2 g/d HU uygulamasının ardından palpasyonla yapılan ölçümde masif splenomegalinin $> \%50$ oranında azaltılamaması veya splenomegaliyle ilişkili semptomların tamamen ortadan kaldırılamaması	HU İntoleransı
veya	
Tam veya kısmi klinikohematolojik yanıt elde etmek için gerekli olan en düşük HU dozunda $< 1.0 \times 10^9/L$ mutlak nötrofil sayısı veya $< 100 \times 10^9/L$ trombosit sayısı veya < 10 g/dL hemogloblin düzeyi	
veya	
Herhangi bir HU dozunda bacak ülserleri veya mukokütanöz belirtiler, gastrointestinal semptomlar, pnömoni veya ateş gibi HU ile ilişkili kabul edilemez toksisite varlığı	

IWG-MRT, Uluslararası Miyeloproliferatif Neoplazm Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu.

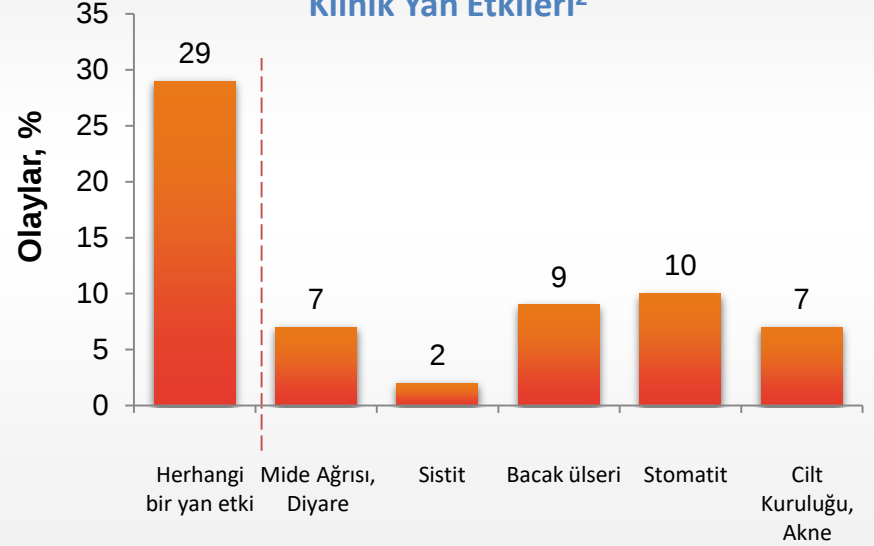
HU ile İlişkili Toksisite, Etkili Doz Uygulamasını Engellemektedir

- ELN kriterlerine göre, HU alan PV'li her 8 hastadan >1'i ilacı tolere edememektedir¹



- PV için HU alan hastaların dörtte birinden fazlasında toksisite mevcuttur²

>2 yıl Boyunca Takip Edilen PV'li Hastalarda HU'nun Klinik Yan Etkileri²



Toksisite riski, optimum HU dozunun uygulanmasını engelleyerek hastalığın yeterli düzeyde kontrol edilememesine neden olmaktadır²

Referanslar:

1. Alvarez-Larrán A, et al. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.

2. Najean Y, et al. *Blood*. 1997;90(9):3370-3377.

HU: Klinik Çalışmalar

- Yüksek riskli PV ve ET hastalarında ilk basamak tedavilerden en sık kullanılanları HU ve IFN-alfa'dır.
- HU, DNA sentezini engelleyen bir antimetabolittir.
- PV ve ET hastalarının tedavisi için PVSG (Polycythemia Vera Study Group) tarafından önerilmiştir.
- Bu araştırmacı grubu HU'nin lösemijenik olmadığını varsaymış ve 51 PV hastasının uzun dönem (medyan 8.6 yıl) takip sonuçlarını bildirmiştir.
- Sonuçlar:
 - Lösemi insidansı: %9.8 (geçmişte flebotomi olan kontrollerde %3.7)
 - Daha az MF: %7.8 vs %12.7
 - Daha az ölüm: %39.2 vs %55.2
 - Daha az trombotik olay.

HU: Klinik Çalışmalar – 2

ECLAP:

- Tek başına HU tek başına flebotomiye kıyasla lösemi riskini artırabilir
(HR: 0.86; 95% CI: 0.26–2.88; p=0.8)
- Ancak radyofosfor, busulfan veya pipobroman ile karşılaştırıldığında risk anlamlı bir şekilde artmıştır
(HR: 5.46; 95% CI: 1.84–16.25; p=0.002).
- Daha önce alkilleyiciler veya radyofosfor tedavisi alan hastalarda HU kullanımı da lösemik riski artırmıştır
(HR: 7.58; 95% CI: 1.85–31; p=0.0048).

HU: Klinik Çalışmalar – 3

- Başka bir randomize klinik çalışmada PV hastalarında lösemik transformasyon riski açısından HU veya pipobroman arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Ancak gözlem süresi uzadıkça farklı sonuçlar gözlemlenmiştir.
- HU ile pipobromanın karşılaştırıldığı bu çalışmanın 292 PV hastalık uzun dönem (medyan 16.3 yıl) analiz sonuçları:
 - Medyan sağkalım: HU 20.3 yıl vs pipobroman 15.4 yıl
 - Kümülatif AML/MDS insidansı (p=0.004):
 - 10 yıl: HU %6.6 vs pipobroman % 13
 - 15 yıl: HU %16.5 vs pipobroman % 34
 - 20 yıl: HU % 24 vs pipobroman % 52
- Gangat ve ark. da benzer şekilde AML oranları bildirmiştir:
 - KT verilmeyen hastalarda % 2.4
 - Tek başına HU verilen hastalarda: % 4
 - Bir sitotoksik ilaç verilen hastalarda: %11.6
 - ≥ 2 sitotoksik ilaç verilen hastalarda: % 16.7

HU: Pozoloji

- Klinik pratikte HU başlangıç dozu, ELN kriterlerine göre yanıt elde edilene kadar 15–20 mg/kg/gün'dür.
- Sonrasında, yanıtın korunabilmesi için, lökosit sayısı $< 2500 \times 10^9/L$ olmayacak şekilde idame dozu ile tedaviye devam edilmelidir.
- İhtiyaç durumunda ek olarak flebotomi uygulanmalıdır.
- İlk 2 ay her 2 haftada bir, daha sonra ayda bir, yanıt alınan hastalarda kararlı duruma ulaşıncaya 3 ayda bir tam kan sayımları yapılmalıdır.

HU: Toksisite

- Çok merkezli, retrospektif, kapsamlı bir çalışmada 1980 – 2010 yılları arasında çalışmaya katılan merkezlerde MPN tanısı alan ve HU tedavisi uygulanan 3411 hastada beklenmeyen yan etkiler (ateş, pnömoni, kutanöz veya mukozal lezyonlar) sıklık ve klinik önem açısından değerlendirilmiştir.
- Reporlamayla ilgili büyük sübjektivite nedeniyle yazarlar gastrointestinal toksisiteleri, hekim veya hasta görüşüne göre ilaç ile ilişkili olmasına rağmen analiz dışı bırakmışlardır.
- Sonuçlar, ELN kriterlerine göre «intolerans» tanımına uygun olan klinik olarak önemli toksisitelerin uzun dönem maruziyet sonrasında bile sadece hastaların küçük bir oranında görüldüğüne işaret etmektedir.
- Bu çalışmadaki %5 tedavi bırakma oranı, primer trombositemi çalışmasındaki HU+Aspirin grubunda (n=404) görülen %10.6 oranından daha düşüktür.
- Ancak takip eden son çalışmada tedavi bırakma vakalarıyla ilgili ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Gastrointestinal yan etkilerin de dahil edilmiş olması olasıdır.
- HU ile ilişkili ciddi/şiddetli toksisiteler görülen hastalar, lösemijenik olmayan başka ilaçlara ihtiyaç duymaktadırlar.

Pegile İnterferon-alfa

- IFN-alfa'nın pegile formları haftalık uygulanabilmesi sayesinde hasta uyumunu potansiyel olarak iyileştirebilir ve muhtemelen daha etkili bir tedavi sunabilir.
- Faz-2 çalışmasında pegile interferon alfa-2a, JAK2V617F mutasyon alel yükü sayısını yüzdesel olarak azaltmıştır.
- PV ve ET'li küçük bir hasta grubunda pegile interferon alfa-2b, JAK2 mutasyonel durum üzerinde daha limitli etki göstermiştir.

Pegile İnterferon-alfa: Klinik Çalışmalar – 1

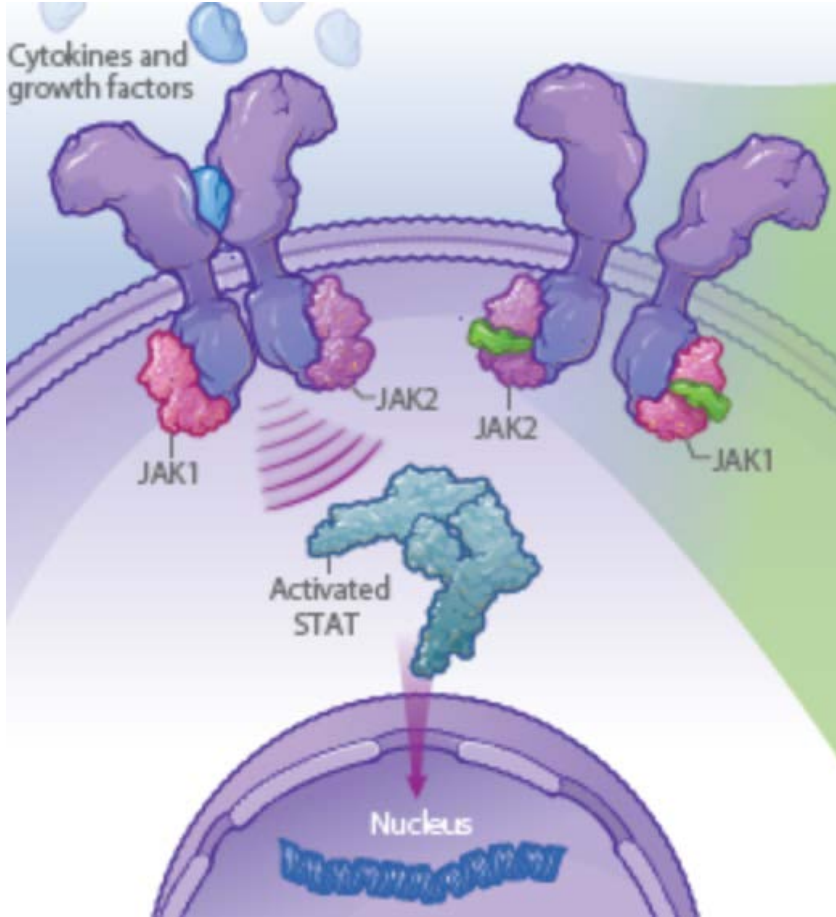
- Pegile interferon-alfa-2a ile tedavi edilen hastalarda JAK2 mutasyon alel yüzdesinin prospektif ardışık nicel değerlendirmesi (%V617F) gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gerçekleştirilmiştir.
- 12 aylık tedavi sonrasında 29 hastanın 26'sında (hastaların % 89.6'sı) %V617F, ortalama %45'ten %22.5'e düşmüştür.
- 2 hastada, 12 ay sonrasında JAK2V617F tespit edilememiştir.
- 31 aylık medyan takip süresi sonrasında benzer şekilde tam moleküler yanıt toplam 7 hastada (%24) görülmüştür.
- Bu sonuçlar, M.D. Anderson Cancer Center araştırmacılarınca teyid edilmiştir.

Pegile İnterferon-alfa: Klinik Çalışmalar – 2

- 79 PV ve ET hastasının dahil edildiği bir faz II çalışmada, hematolojik yanıt oranı PV için %80 (tam yanıt %70), ET için %81 (tam yanıt %76) olarak gözlenmiştir.
- Moleküler yanıt oranları ET için %38 (tam moleküler yanıt/tespit edilemeyen JAK2 V617F %6), PV için %54 (tam moleküler yanıt/tespit edilemeyen JAK2 V617F %14) olarak gözlenmiştir.
- İlaç ile ilişkili AE nedeniyle hastaların %10'u çalışma dışı bırakılmıştır.

Ruksolitinib

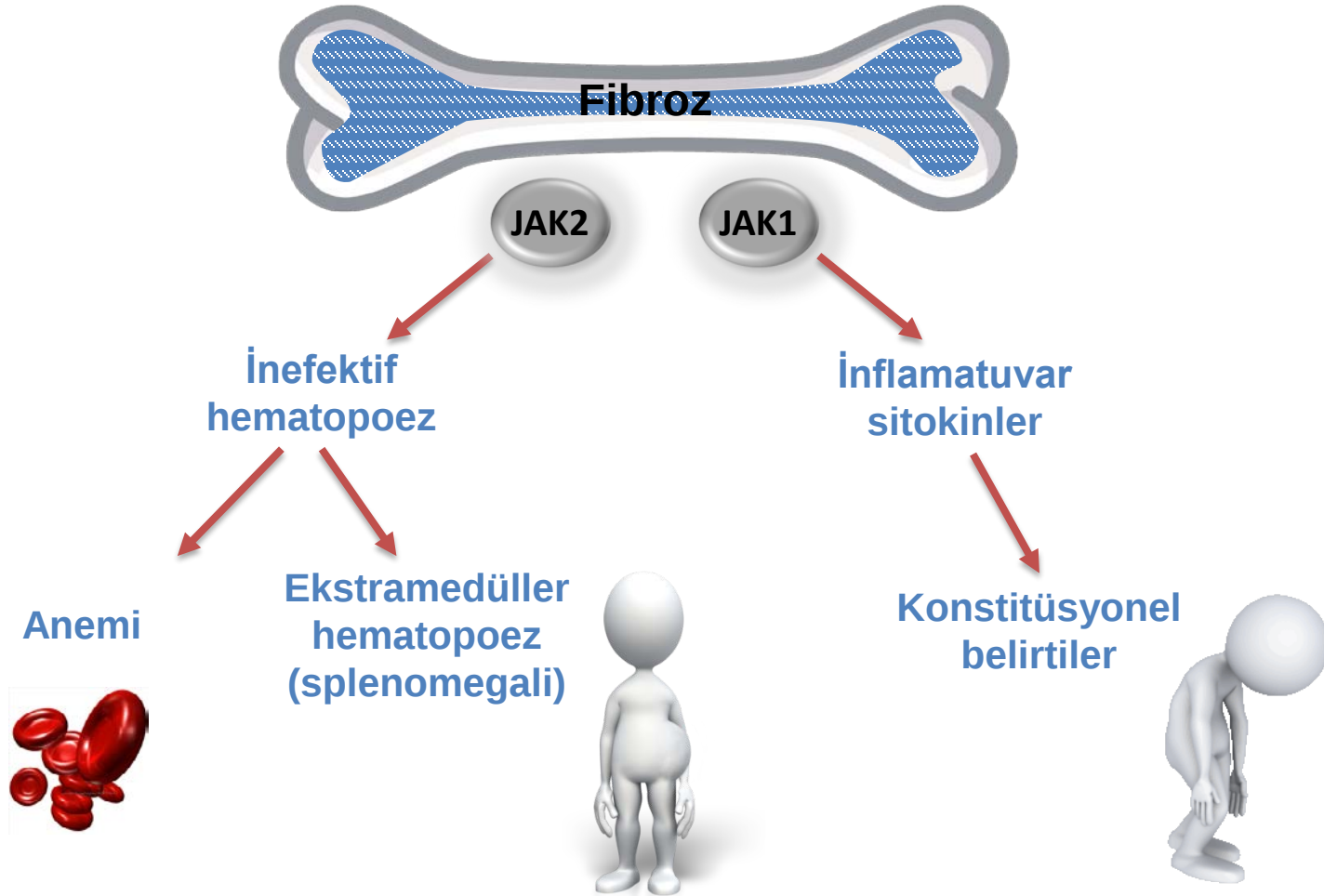
“dual JAK1/JAK2 inhibitor”



- STAT'ın JAK aracılı stimölasyonunu ve proliferasyon üzerindeki etkilerini inhibe eder.
- Klinik çalışmalarda dalak büyüklüğünde belirgin azalma ve sistemik semptomlarda belirgin düzelme yaptığı gösterilmiştir.
- JAK2V617F mutasyonu taşımayan hastalarda da etkilidir.
- Lösemik transformasyonu azalttığı gösterilememiştir

Miyelofibrozis

- **Anormal JAK1 ve JAK2 sinyal iletimi klinik MF tablosuna yol açar^{1,2}**



Ruxolitinib

Optimal Klinik Kullanım

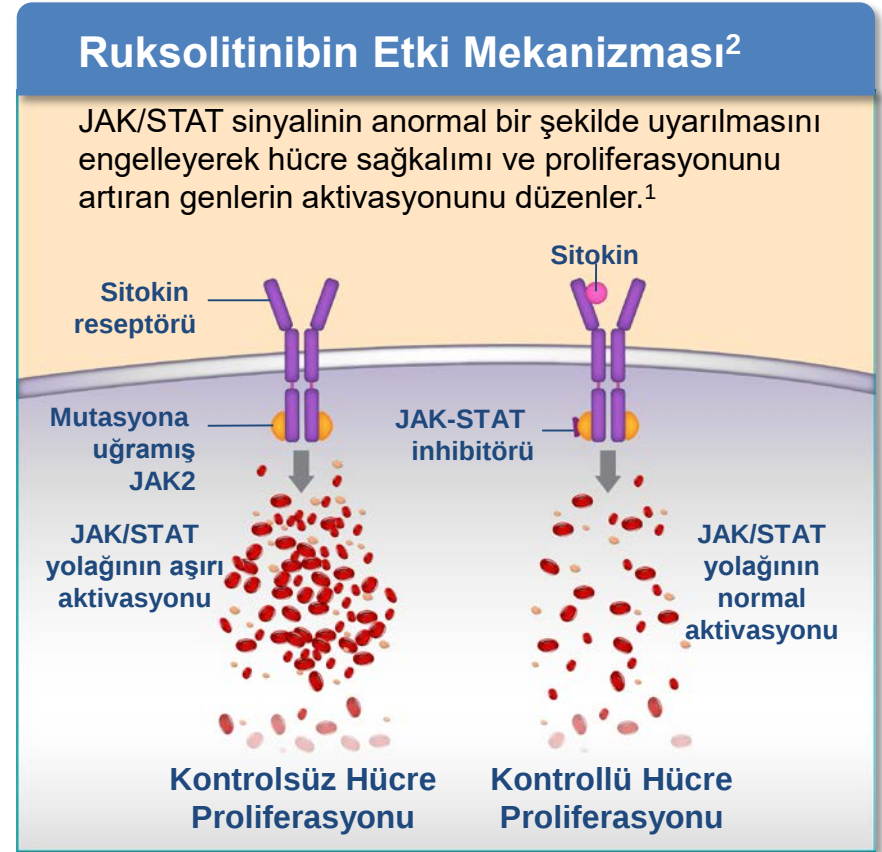
Doz bağımlı
yanıtlar



Doz sınırlayıcı
toksisiteler

Ruksolitinin HU Direnci veya İntoleransı Sergileyen Hastalarda PV Tedavisi İçin Onaylanmıştır¹

- Ruksolitininib, oral yoldan uygulanan bir JAK-STAT (JAK1 ve JAK2 tirozin kinaz) inhibitörüdür
- Ruksolitininib HU'ye dirençli veya HU'yi tolere edemeyen yetişkin PV hastalarının tedavisinde Avrupa Birliği'nde Mart 2015'te onaylanmıştır
- ABD'de HU'ye yetersiz yanıt veren veya HU'yi tolere edemeyen PV'li hastaların tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Incyte)



Referanslar:

1. Novartis. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-eu-approval-jakavi%C2%AE-polycythemia-vera-first-targeted-therapy>. Accessed September 16, 2015.

2. Levine RL, et al. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:673-683.

2013 ELN/IWG-MRT Tedavi Yanıtı Kılavuzu

PV tedavisine verilen yanıtı değerlendirmeye yönelik 2013 ELN/IWG-MRT önerilerinde yapılan değişiklikler:

Tam remisyon

Palpe edilebilir hepatosplenomegalinin aralarında bulunduğu hastalıkla ilişkili belirtilerde uzun süreli düzelme, semptomlarda büyük çaplı iyileşme **ve**

Uzun süreli periferik kan sayımı remisyonu

- Flebotomi uygulanmaksızın
- <45 HCT düzeyi
- $\leq 400 \times 10^9/L$ trombosit sayımı
- $< 10 \times 10^9/L$ lökosit sayımı **ve**

Progresif hastalık görülmemesi ve hemorajik veya trombotik olay olmaması **ve**

Kemik iliğinde histolojik remisyon

- Yařa uygun normal hücresellik ve trilinear hiperplazinin ortadan kalkması
- > 1 . derece retikülin fibrozis olmaması

Kısmi remisyon

Hastalıkla ilişkili belirtilerde uzun süreli düzelme, semptomlar da büyük çaplı iyileşme **ve**

Uzun süreli periferik kan sayımı remisyonu **ve**

Progresif hastalık görülmemesi ve hemorajik veya trombotik olay olmaması **ve**

Kemik iliğinde histolojik remisyon olmaması (persistan trilineer hiperplazi)

Yanıt olmaması

Kısmi remisyon kriterini karşılamayan herhangi bir yanıt

Progresyon

Post-PV MF, miyelodisplastik sendrom veya akut lösemiye transformasyon



NCCN Guidelines Version 1.2019

Polycythemia Vera

2013 IWG-MRT and ELN RESPONSE CRITERIA FOR POLYCYTHEMIA VERA (PV)^{1,2}

Complete remission	
A	Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement, [†] AND
B	Durable* peripheral blood count remission, defined as: hematocrit lower than 45% without phlebotomies; platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, WBC count $< 10 \times 10^9/L$, AND
C	Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND
D	Bone marrow histologic remission defined as the presence of age-adjusted normocellularity and disappearance of trilineage hyperplasia, and absence of >grade 1 reticulin fibrosis.
Partial remission	
A	Durable* resolution of disease-related signs including palpable hepatosplenomegaly, large symptoms improvement, [†] AND
B	Durable* peripheral blood count remission, defined as: hematocrit lower than 45% without phlebotomies; platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$, WBC count $< 10 \times 10^9/L$, AND
C	Without progressive disease, and absence of any hemorrhagic or thrombotic event, AND
D	Without bone marrow histologic remission defined as persistence of trilineage hyperplasia.
No response	Any response that does not satisfy partial remission.
Progressive disease	Transformation into post-PV myelofibrosis, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia.

WBC: White blood cell count

*Lasting at least 12 weeks

†Large symptom improvement (≥ 10 -point decrease) in MPN-SAF TSS.

¹Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013;121(23):4778-4781.

²These response criteria were developed mainly for use in clinical trials. Clinical benefit may not reach the threshold of the IWG-MRT Response Criteria. Response assessment should be done based on the improvement of disease-related symptoms at the discretion of the clinician.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Hastalığı Sitoredüktif Tedavilerle Yeterli Düzeyde Kontrol Edilemeyen Hastaların Tespit Edilmesi

Sitoredüktif tedaviye ek olarak flebotomi

- Ek flebotomiyle her zaman hedef HCT düzeylerine ulaşamayabilir¹
- **Lökosit veya trombosit** sayımlarını azaltmaz²

Tedaviyle ilişkili AE'ler

- Ciddi AE'ler HU'nin subterapötik dozlarda uygulanmasına ve HU ve interferon alfa tedavisinin bırakılmasına neden olabilir³

Semptom yükü (örn. prurit ve yorgunluk)

- Prurit günlük aktiviteleri sekteye uğratmakta ve intihar düşüncesiyle ilişkilendirilmektedir⁴

Lökositoz

- $10 \times 10^9/L$ 'nin üzerindeki lökosit sayımları aşağıdakilerin görülme riskini artırmaktadır⁵
 - Arteriyel tromboz
 - Hematolojik transformasyon
 - Ölüm

Yükselmiş HCT düzeyi

- CV nedenler veya majör tromboza bağlı ölüm riski HCT düzeyi $>45\%$ olan hastalarda 4 kat artmaktadır⁶

Klasik hastalık ölçütü HCT düzeyi olmasına rağmen, sadece HCT düzeyinin değerlendirilmesi yeterli düzeyde kontrol edilemeyen hastalığın tespit edilmesini engelleyebilir¹⁻⁵

Referanslar:

1. Verstovsek S, et al. ASH Abstract. 2014.
2. Prchal JT, Prchal JF. Polycythemia vera. In: Kaushansky K, Lichtman M, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2010.
3. Najean Y, Rain JD. *Blood*. 1997;90(9):3370-3377.
4. Mesa RA. *Blood*. 2009;113:5697-5698.
5. Alvarez-Larrán A, et al. *Blood*. 2012;119(6):1363-1369.
6. Marchioli R, et al. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33.

PV hastalarında tedavilere direnç/intolerans

İLAÇ	Direnç /intoleransı gösteren klinik özellikler
Tüm tedaviler (3 aylık tedavi sonrası)	HCT <%45 olması için flebotomi ihtiyacı ^a Lökositoz (lökosit sayısı >10 x 10 ⁹ /l) Trombositoz (trombosit sayısı >400 x 10 ⁹ /l) Splenomegalinin azalmaması (sol kaburga kenarında 10 cm aşağıda) Tam ya da kısmi klinik ve hematolojik yanıtın sağlanması için gerekli en düşük dozda Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <1.0 x 10 ⁹ /l, trombosit sayısı <100 x 10 ⁹ /l, hemoglobin <100 g/dl) Hastalıkla ilgili semptomların dayanılmazlığı (prurit) Tedavi sırasında tromboz ya da hemoraji
HU	Bacak ülserleri, mukokutanöz belirtiler, ateş, pnömoni, herhangi bir HU dozunda HU ile ilişkili hematolojik olmayan toksisiteler
IFN-α	Depresyon, grip benzeri semptomlar, nöropsikiyatrik semptomlar ya da otoimmün sorunlar
Ruksolitinib	Anemi, trombositopeni, nötropeni, enfeksiyon riski ve melanom dışı deri kanseri riski

a: araştırmacılar bunu direnç/intoleransın güçlü bir göstergesi olarak görmemektedir fakat klinisyenler flebotomi sıklığına dikkat etmelidir.
HCT: hematokrit; HU: hidroksiüre; IFN-α: İnterferon-α

Yeterli kontrol altına alınamayan PV hastalarında tedavi stratejisi

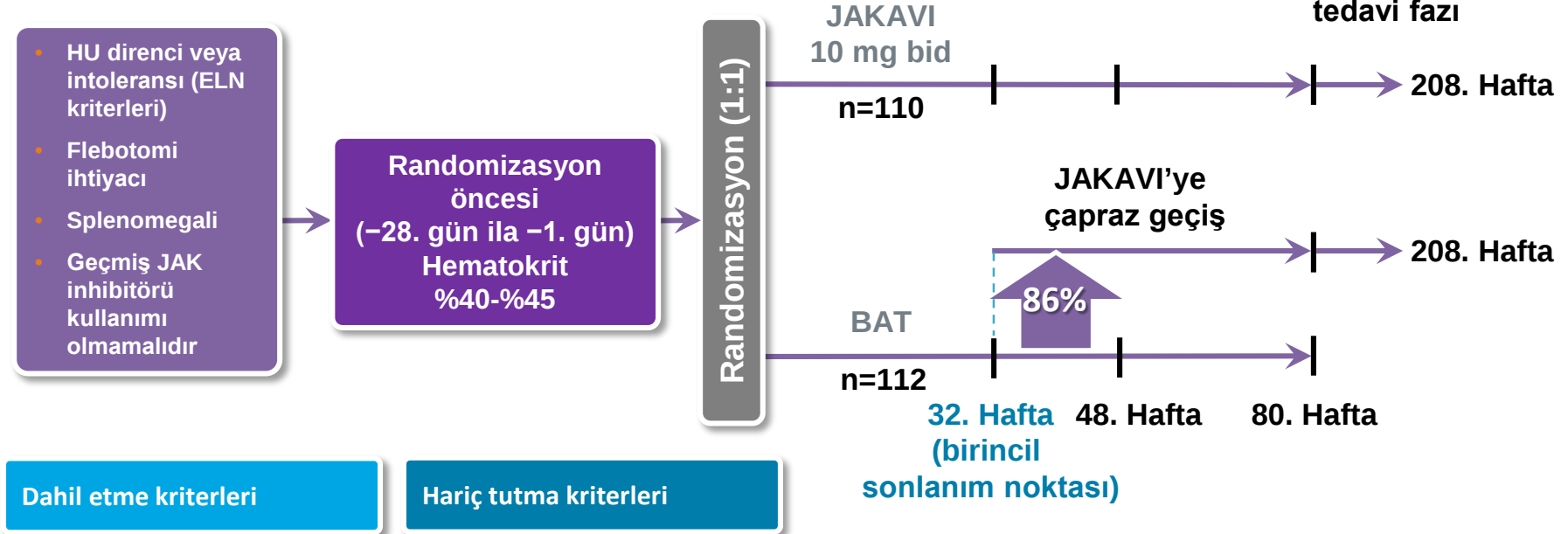
Özellik	Birinci basamak	İkinci basamak
HCT yükselmesi	Flebotomi, aspirin	Sitoredüktif tedavi
Tedaviye karşın lökosit ve trombosit sayısında yükselme	HU ya da IFN Anagrelid ^a	Ruxolitinib Busulfan Araştırma ilacı
Ağır/Kötüleşen semptomlar	Her semptom için özel tedavi Diğer semptomlar için HU ya da IFN- α Diğer tedaviler (örn. PUVA, hipnoz)	İlk basamak tedaviye değişim Ruxolitinib Araştırma ilacı
Progresif splenomegali	HU ya da IFN- α	Ruksolitinib Araştırma ilacı
Trombotik olay	Genellikle HU ya da IFN- α olmak üzere sitoredüktif tedavi endikasyonu	Trombotik olayın tedavisi ve diğer risk faktörlerinin değiştirilmesi
Post-PV myelofibrozis	Miyelofibroz için kılavuza göre tedavi Allojenik HSCT düşünülmeli	HCT: Hematokrit; HSCT: hemapoetik kök hücre transplantasyonu; HU: Hidroksiüre; IFN: İnterferon; JAK: Janus kinaz; PUVA: Psoralen + UV A; PV: Polisitemi vera; sAML: Sekonder akut miyeloid lösemi. a: Yalnızca trombosit sayısı yükselmesi için.
AML'ye progresyon	Yoğun kemoterapi ve allojenik HSCT	

PV'de Karşılanmamış İhtiyaç

- Bazı hastalar ilk basamak tedavilerden daha başında yarar sağlayamayabiliyorlar.
- Bazı hastalarda ise ilk basamak tedavilere karşı direnç ve intolerans gelişebiliyor.
- Mevcut tedavilere yeterince yanıt alınamayan (yeterince kontrol altına alınamayan) PV hastaları komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadırlar.
- Bu hastalar diğer tedavi seçeneklerine ihtiyaç duymaktadırlar.
- Bu ihtiyaç trombotik olayların ve olası transformasyonların önlenebilme ihtimali açısından önemlidir.
- İkinci basamak tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasına karşın klinik çalışmalar ruxsolutinibin kan sayımları, splenomegali ve semptomlar üzerinde iyileşme ve dolayısıyla trombotik olaylarda potansiyel olarak azalma etkisi olabileceğini göstermektedir.

RESPONSE Çalışması Tasarımı^{1,2}

**Uzatılmış
tedavi fazı**



- JAKAVI'ye randomize edilen hastalarda doz, etkililik ve güvenliliğe göre bireysel olarak titre edilmiştir¹
- Çapraz geçiş: 32 haftalık tedaviden sonra BAT alan hastalar birincil sonlanım noktasına ulaşamamaları veya hastalık progresyonu göstermeleri durumunda JAKAVI'ye geçiş yapmıştır¹
 - BAT alan hastaların %86'sı 32. haftada veya 32. haftadan sonra JAKAVI'ye çapraz geçiş yapmıştır¹

Referanslar:

- Vannucchi AM, et al. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-435.
- Vannucchi AM, et al. Oral presentation at: 19th Congress of the European Hematology Association; June 12-15, 2014; Milan, Italy.

Mevcut En İyi Tedavi (BAT)

BAT, her hasta için ayrı olarak çalışma araştırmacısının takdirine göre seçilmiştir ve şunları kapsamaktadır:

- HU: %58.9
- IFN veya pegile IFN: %11.6
- Anagrelid: %7.1
- Pipobroman: %1.8
- Lenalidomid veya talidomid dahil immünomodülatörler: %4.5
- İlaçsız: %15.2

Referanslar:

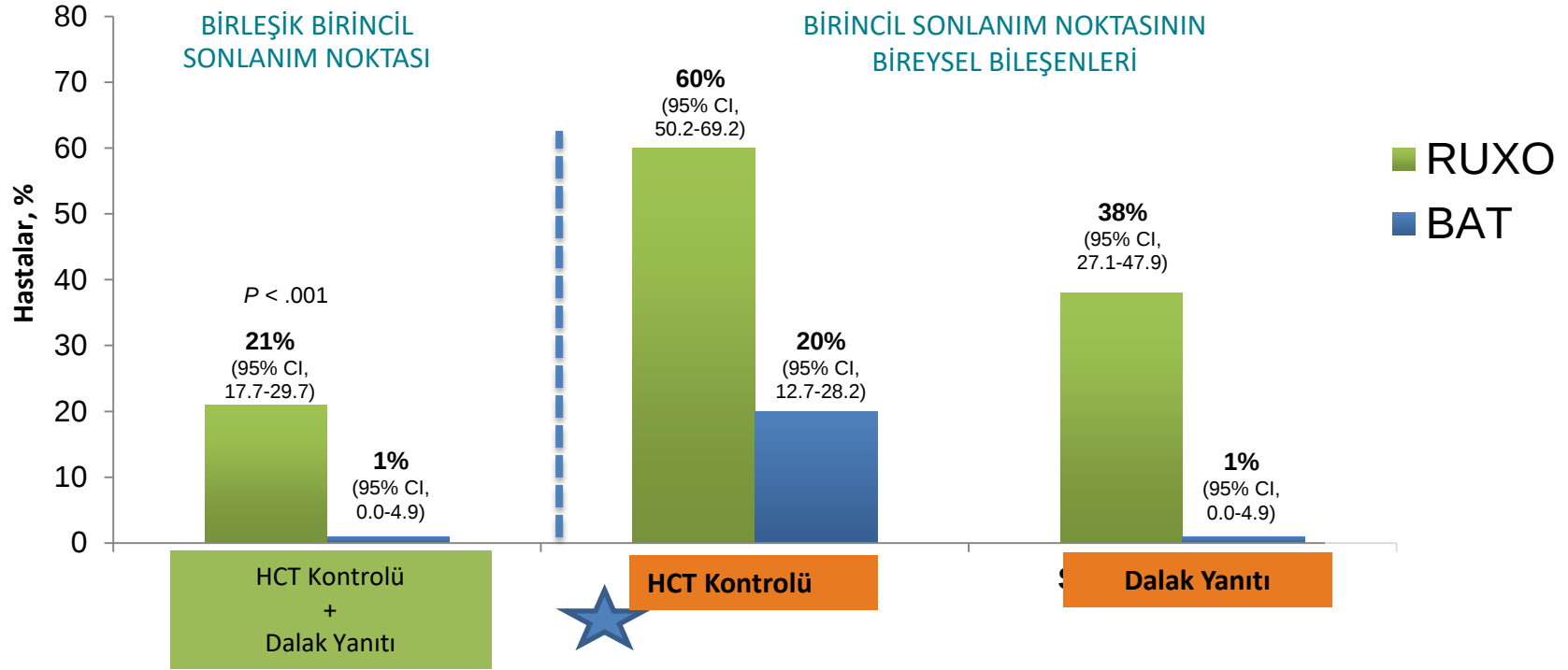
1. Vannucchi AM, et al. *N Engl J Med.* 2015;372(5):426-435.
2. ClinicalTrials.gov. *NCT01243944.*

Başlangıç Özellikleri (N=222)

- Çalışma popülasyonu PV'li ve HU direnci/intoleransı gösteren hastalardan oluşmaktadır

Parametre	JAKAVI (n=110)	BAT (n=112)
Yaş, medyan (aralık), yıl	62 (34-90)	60 (33-84)
Erkek, %	60	71
Tanıdan itibaren geçen süre, medyan (aralık), yıl	8.2 (0.5-36)	9.3 (0.5-23)
Geçmiş HU tedavisinin süresi, medyan (aralık), yıl	3.1 (<0.1-20.9)	2.8 (<0.1-20.9)
HU direnci/intoleransı, %	46.4 / 53.6	45.5 / 54.5
Pozitif JAK2 V617F mutasyonu, %	94.5	95.5
Geçmiş tromboembolik olay öyküsü, %	35.5	29.5
Hematokrit, ortalama (SD), %	44 (±2)	44 (±2)
Lökosit x 10 ⁹ /L, ortalama (SD)	18 (±10)	19 (±12)
Trombosit x 10 ⁹ /L, ortalama (SD)	485 (±323)	499 (±319)
Son 24 haftada uygulanan flebotomi sayısı, medyan (aralık)	2 (1-8)	2 (0-16)
Palpe edilebilir dalak boyutu, medyan (aralık), cm	7 (0-24)	7 (0-25)
Dalak hacmi, medyan (aralık), cm ³	1195 (396-4631)	1322 (254-5,47)

Ruksolitinib, BAT'den Daha İyi Sonuçlar Sergilemiştir



- **BAT koluna kıyasla ruxolitinib kolunda, 32. haftada birincil sonlanım noktasına ulaşan hasta oranı anlamlı derecede daha fazladır (%1'e karşı %21)**
- **Ruksolitinib alan hastaların %77'si birincil sonlanım noktası bileşenlerinden en az birine ulaşmıştır**

BAT koluna kıyasla ruksolitinib kolunda flebotomi uygulanmaksızın HCT kontrolüne ulaşan hasta oranı üç kat daha fazladır

80 Haftalık Takip Sonuçları: Devam Eden Etkililik ve Güvenlilik



- Ruksolitinib kolunda yanıt zamanından itibaren en az 80 hafta boyunca birincil yanıtın korunma olasılığı %92 olarak belirlenmiştir
- **Dalak hacminde azalmanın uzun süre korunması**
 - Dalak hacminde $\geq$ %35 azalma meydana gelen, Ruksolitinib kolundaki hastaların %40'ı arasından hiçbirinin 80. Haftadaki veri kesme zamanında yanıtı kaybetmediği görülmüştür
- **Uzun süreli hematokrit kontrolü**
 - Ruksolitinib kolunda yanıt zamanından itibaren en az 80 hafta boyunca hematokrit kontrolünün devam etme olasılığı %89 olarak belirlenmiştir
- **Ruksolitinib, genel olarak iyi tolere edilmiştir**
 - Çoğu advers olayın 1 veya 2. derece olduğu görülmüştür; birkaç adet 3 veya 4. derece sitopeni meydana gelmiştir
 - Ruksolitinib kolunda herpes zoster daha yüksek oranda görülmüştür

Dalak hacminde başlangıça kıyasla meydana gelen ortalama azalmalar ve normal lökosit ve trombosit sayımlarına sahip hastaların yüzdeleri Ruksolitinib tedavisiyle zaman içinde iyileşme göstermeye devam etmiştir

ÖZET

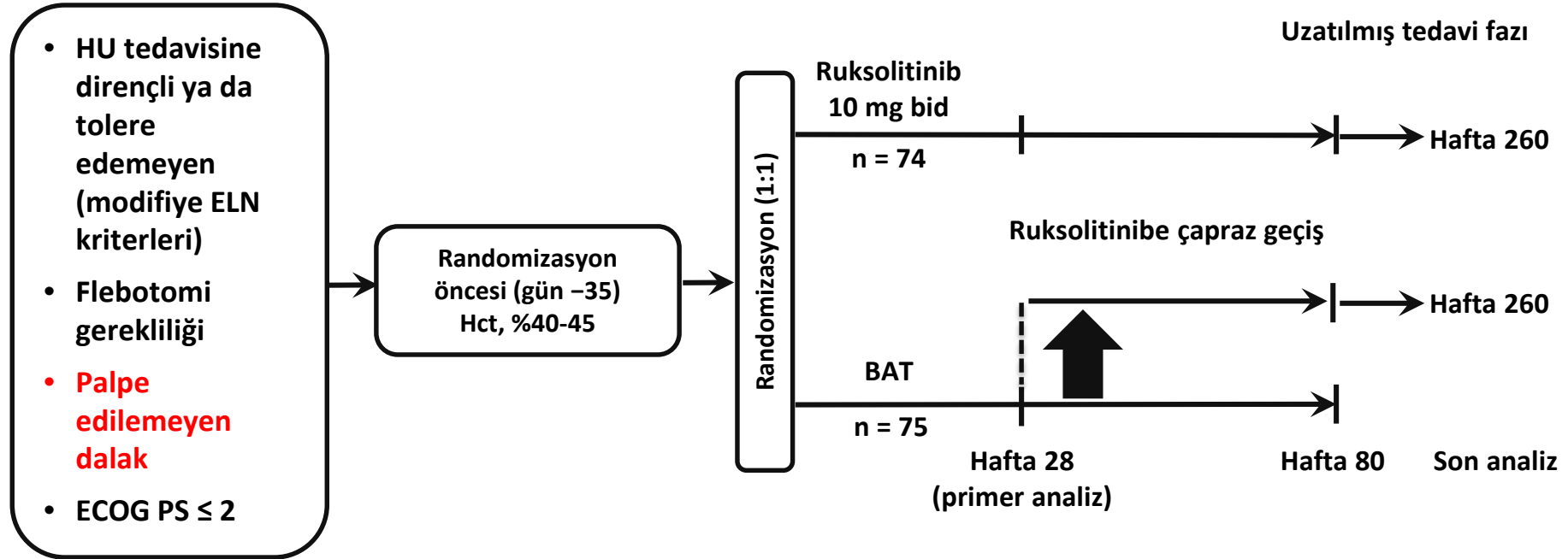
1. RESPONSE, HU'ye dirençli veya HU'nin tolere edilemediği PV hastalarında ruxolitinibin etkililik ve güvenliliğinin BAT ile karşılaştırıldığı pivotal bir faz 3 çalışmadır.
2. BAT ile tedavi edilen hastaların %1'ine karşı Ruxolitinib ile tedavi edilen hastaların %21'i 32. haftada dalak yanıtı ve hematokrit kontrolünü kapsayan birleşik birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır
 - *Ruxolitinibe randomize edilen hastaların %77'si 32. haftada dalak yanıtına veya hematokrit kontrolüne ulaşmıştır*
3. Birincil yanıtın 1 yıl boyunca korunma olasılığı Ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda %94 olarak belirlenmiştir
4. BAT kolundaki hastaların sadece %8.9'una karşılık Ruxolitinib kolundaki hastaların %23.6'sı 32. haftada tam CHR'ye ulaşmıştır
 - CHR'ye ulaşan hastaların %88.5'inde 48. haftada uzun süreli yanıtın devam ettiği görülmüştür
5. BAT ile tedavi edilen hastalara kıyasla Ruxolitinib ile tedavi edilen hastaların daha yüksek oranında MPN-SAF semptom skorunda $\geq$ %50 iyileşme göstermiştir
6. Ruxolitinib genel olarak iyi tolere edilmiştir—çoğu advers olayın 1/2. derece olduğu görülmüş ve az sayıda hastada 3/4. derece sitopeni gelişmiştir
 - Tromboembolik olay oranının Ruxolitinib kolunda daha düşük olduğu görülmüştür
 - NMSC oranının Ruxolitinib kolunda daha yüksek olduğu görülmüştür



Francesco Passamonti,¹ Martin Griesshammer,² Francesca Palandri,³
Miklos Egyed,⁴ Giulia Benevolo,⁵ Timothy Devos,⁶ Jeannie Callum,⁷
Alessandro M. Vannucchi,⁸ Serdar Sivgin,⁹ Caroline Bensasson,¹⁰
Mahmudul Khan,¹¹ Nadjat Mounedji,¹² Guray Saydam¹³

¹Insubria Üniversitesi, Varese, İtalya; ²Johannes Wesling Kliniği, Minden, Almanya; ³“Seràgnoli” Hematoloji Enstitüsü, Bologna Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bologna, İtalya; ⁴Kaposi Mor Eğitim Hastanesi, Kaposvár, Macaristan; ⁵Torino Sağlık ve Bilim Enstitüsü, Torino, İtalya; ⁶Leuven Üniversite Hastanesi Hematoloji Bölümü (UZ Leuven), Gasthuisberg kampüsü, Leuven, Belçika; ⁷Sunnybrook Sağlık Bilimleri Merkezi, Toronto, ON, Kanada; ⁸Miyeloproliferatif Neoplazma Araştırma ve Geliştirme Merkezi, AOU Careggi, Floransa Üniversitesi Deneysel ve Klinik Tıp Bölümü, Floransa, İtalya; ⁹Dedeman Kök Hücre Transplantasyon Hastanesi, Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye; ¹⁰Novartis Pharma, Paris, Fransa; ¹¹Novartis Farmasötik, East Hanover, NJ, ABD; ¹²Novartis Pharma S.A.S., Rueil-Malmaison, Fransa; ¹³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

RESPONSE-2 Çalışma tasarımı



- Ruxolitinibe randomize edilen hastaların dozları etkililik ve güvenliliğe göre bireysel olarak ayarlanmıştır (maksimum 25 mg bid)
- Monoterapi olarak araştırmacı tarafından seçilen BAT, HU (yarar görme olasılığı olan hastada tolere edebildiği dozda), interferon (IFN)/peg-IFN, anagrelid, pipobroman, immünomodülatör ilaçları ya da tedavisizliği içermiştir
- Tüm hastalar tıbbi kontrendikasyon olmaması halinde düşük doz aspirin kullanmıştır
- Veri kesim tarihi: 29 Eylül 2015

Başlangıç özellikleri

Parametre	Ruksolitinib (n = 74)	BAT (n = 75)
Yaş, medyan (aralık)	63 (26-82)	67 (34-87)
> 60 yaş, %	62.2	76.0
Erkek, %	52.7	62.7
Tanıdan sonra geçen süre, medyan (aralık), ay	78.3 (1.5-291)	80.8 (3.5-566)
Önceden yalnızca 1 antineoplastik tedavi, %	71.6	69.3
Önceki HU tedavisi süresi, medyan (aralık), ay	20.91 (0.46-255)	22.16 (0.23-215)
HU direnci/intoleransı, %	40.5/59.5	40.0/60.0
JAK2 V617F mutasyon pozitif, %	97.3	92.0
Önceki tromboembolik olay öyküsü, %	28.4	24.0
Hct, ortalama (SS), % ^a	42.8 (1.46)	42.7 (1.44)
WBC × 10 ⁹ /L, ortalama (SS)	12.0 (8.19)	13.0 (8.06)
> 11 × 10 ⁹ /L, %	43.2	50.7
Trombosit × 10 ⁹ /L, ortalama (SS)	469.5 (295.96)	471.5 (350.38)
Önceki 24 haftada ≥ 2 flebotomi, %	78.4	76.0

^a Randomizasyon öncesinde Hct kontrol periyodu ardından.

- Hastaların çoğuna (%70.5) önceden yalnızca 1 antineoplastik tedavi uygulanmıştır

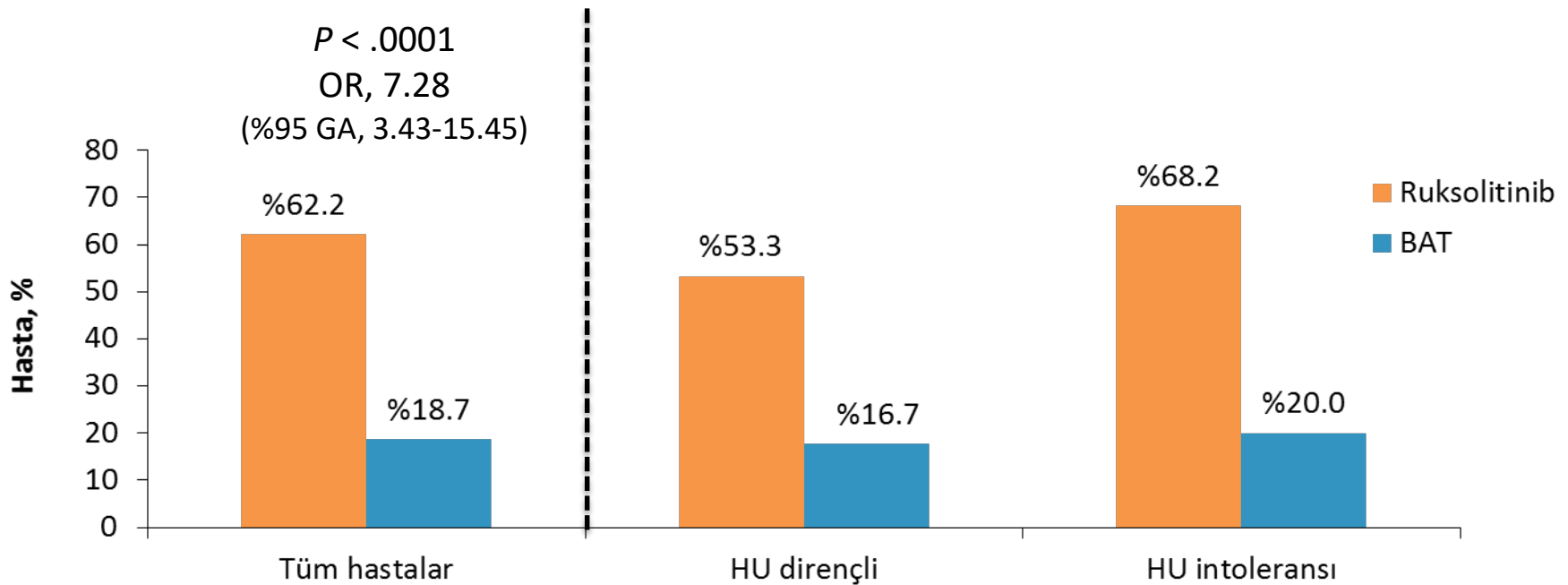
Hasta dağılımı

n (%)	Ruksolitinib (n = 74)	BAT (n = 75)
Randomize tedaviye devam eden	72 (97.3)	19 (25.3)
Randomize tedaviyi bırakan	2 (2.7)	56 (74.7) ^a
Çaprazlama öncesi tedaviyi bırakan	—	5 (6.7)
Advers olay	1 (1.4)	1 (1.3)
Ölüm	0	1 (1.3) ^b
Hastalık progresyonu	0	1 (1.3)
Hasta/ hasta yakını kararı	0	1 (1.3)
Olurun geri çekilmesi	1 (1.4)	1 (1.3)
Ruksolitinibe değişmeden önce bırakan	—	51 (68.0)
28 hafta ya da sonrasında yanıt vermeyen	—	45 (60.0)
Advers olay	—	5 (6.7)
Hekim kararı	—	1 (1.3)

^a BAT-randomize ve çaprazlanan 51 hastanın tümü protokole uygun devam etmiştir ve yanıt vermemiştir. ^b BAT tedavisi sırasında hastalık progresyonu nedeniyle tedavinin kesildiği ikinci bir hasta ölmüştür.

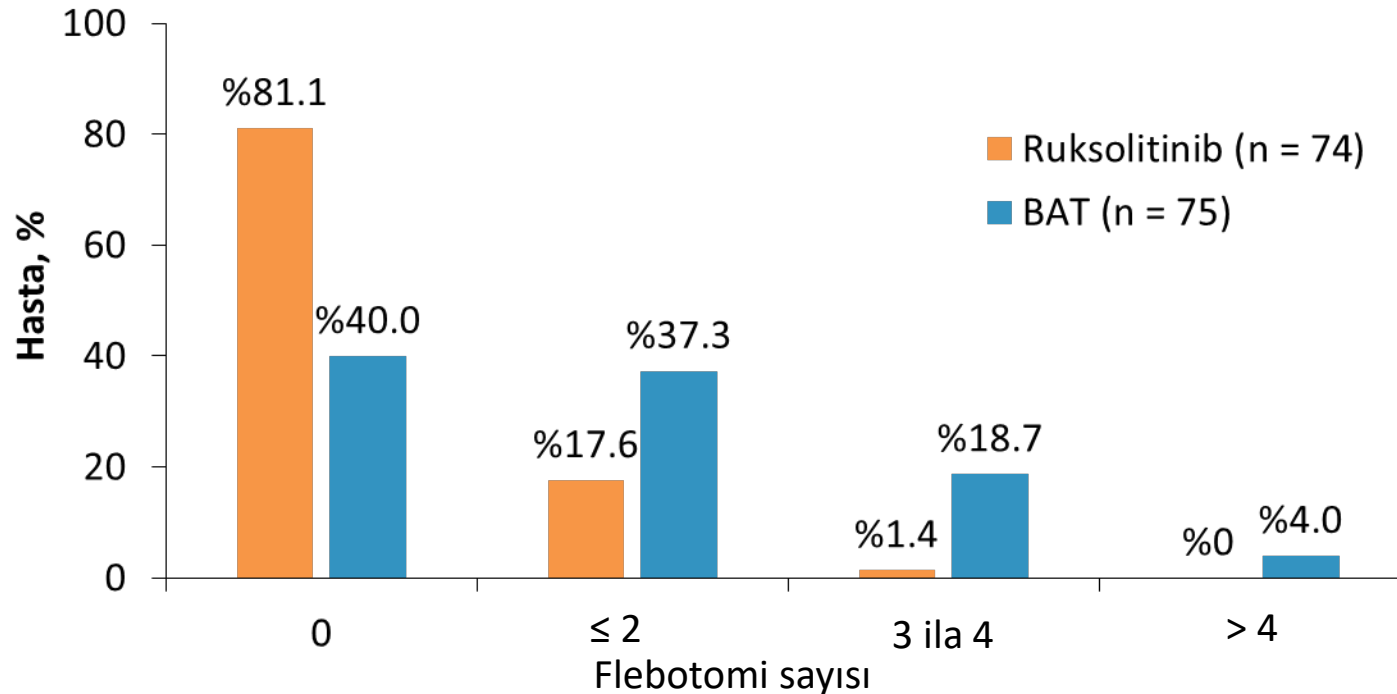
- Medyan kullanım süresi: ruksolitinib, 42.2 hafta (0.1-77.0 hf); BAT, 28.4 hafta (6.7-65.1 hf)
- Medyan ruksolitinib dozu: 20.0 mg/gün (10.0-43.8 mg/gün)
- Ruksolitinib ile tedavi edilen hastaların %51.4'ünde bir kez doz arttırılmıştır, %28.4'ünde doz azaltılmıştır, %8.1'inde bir kez ara verilmiştir

Primer yanıt: Hafta 28 Hct kontrolü



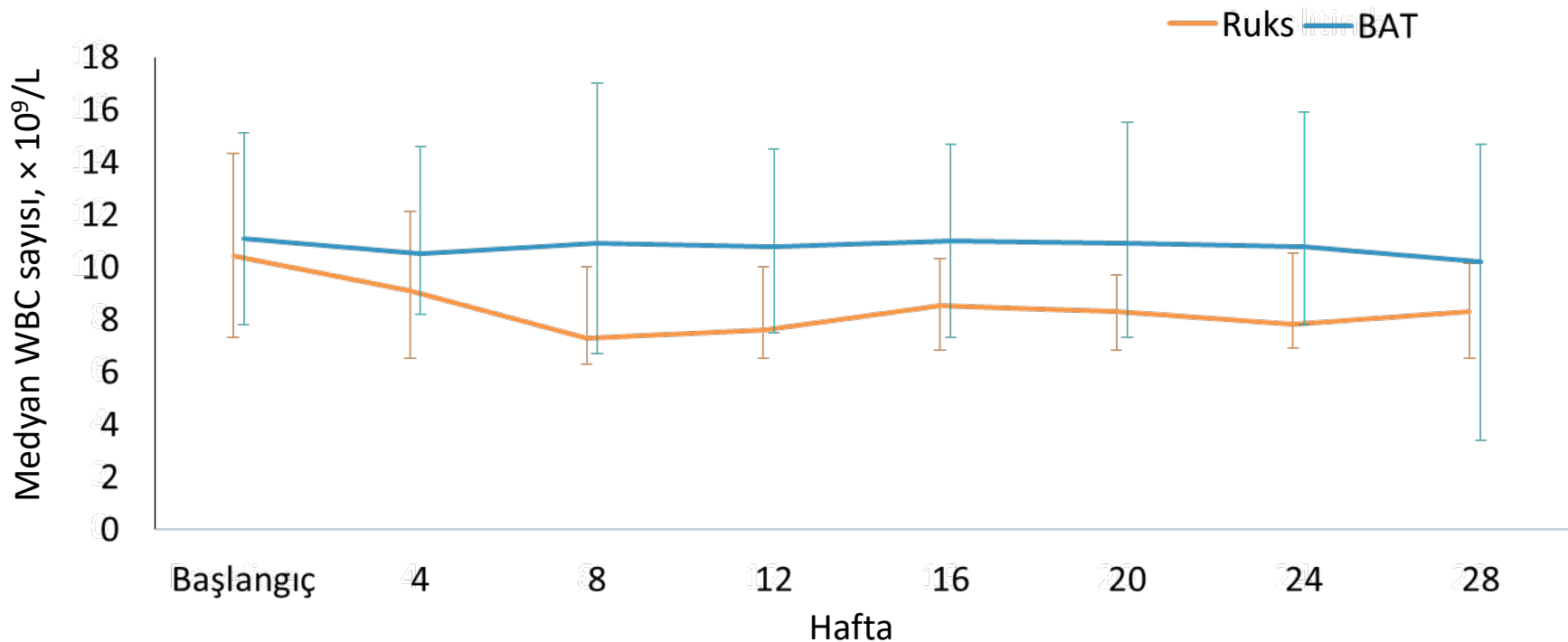
- Ruksolitinibe randomize hastalarda BAT'a randomize hastalara göre flebotomisiz Hct kontrolü (primer sonlanım) sağlanan hasta anlamlı oranda daha yüksek olmuştur

28 haftaya doğru flebotomi uygulanan hasta oranı



- Ruksolitinib kolunda hastaların %80'inden fazlasında flebotomi yapılmazken BAT kolunda bu oran %40 olmuştur
- Toplam flebotomi sayısı BAT kolunda ruksolitinib koluna göre çok daha yüksek olmuştur (98'e kıyasla 19)

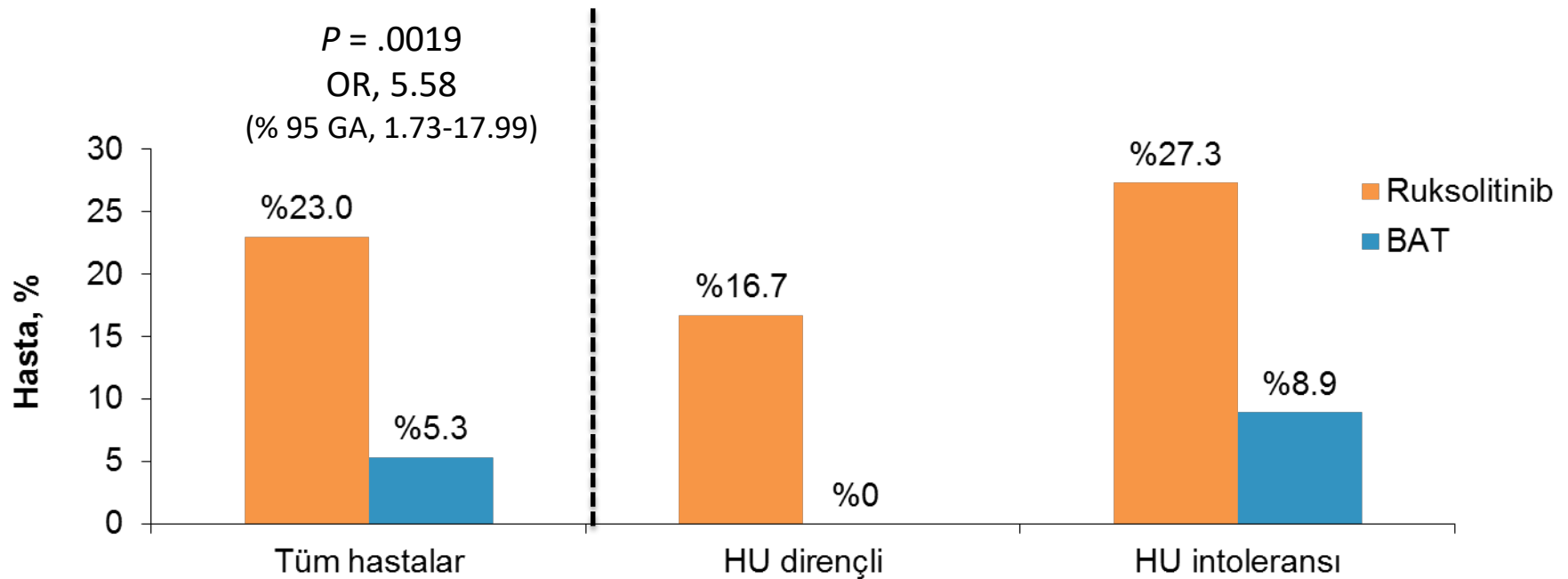
Zaman içinde lökosit sayısı



Ruksolitinib, n =	74	68	65	66	69	69	67	68
BAT, n =	75	69	71	70	69	69	61	40

- Ruksolitinib kolunda lökosit sayısı 8. hafta ve sonrasında $\leq 10 \times 10^9/L$ olurken BAT kolunda $> 10 \times 10^9/L$ olarak kalmıştır

28 haftada tam hematolojik remisyon



BAT koluna göre ruksolitinibe randomize olan hastaların anlamlı derecede daha fazlasında temel ikincil sonlanımlar karşılanmıştır

Tam hematolojik kontrol (CHR) flebotomisiz Hct kontrolü, trombosit $\leq 400 \times 10^9/L$ ve WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ olarak tanımlanmıştır

Sonuç

- **Splenomegalisi olmayan**, HU tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da kabul edilemez yan etkiler gözlenen PV hastalarında ruxolitinib iyi tolere edilmiştir ve flebotomisiz Hct kontrolü, CHR sağlanması ve PV ile ilişkili semptomlarda düzelme açısından BAT tedavisinden üstündür
 - Bulgular splenomegalisi olan hastalarda yürütülen faz 3 RESPONSE çalışması ile uyumludur
- RESPONSE-2 çalışmasındaki çoğu hastaya (%70.5) önceden yalnızca 1 basamak tedavisi (HU) uygulanmıştır
- RESPONSE ve RESPONSE-2 çalışmasında, ruxolitinib ile tedavi edilen hastalarda BAT ile karşılaştırıldığında daha az tromboembolik olay ortaya çıkmıştır
- RESPONSE ve RESPONSE-2 bulguları birlikte ele alındıklarında, ruxolitinibin HU kullanmış hasta popülasyonunda ikinci basamak tedavi için standart bakım olarak düşünülebileceğine işaret etmektedir

Teşekkürler